

多指(趾)并指(趾)遗传与环境因素的病例对照研究

罗家有 付楚慧 姚宽保 胡茹珊 杜其云 刘智昱

【摘要】目的 探讨多指(趾)并指(趾)先天畸形相关的遗传与环境因素。**方法** 采用以医院为基础的1:2病例对照研究,对多指(趾)并指(趾)患儿和正常儿的母亲进行问卷调查。采用logistic回归分析,筛选出多指(趾)并指(趾)先天畸形相关的影响因素。**结果** 研究对象病例组111例和对照组222名。单因素分析发现胎儿多指(趾)并指(趾)与孕妇文化程度、家庭年人均收入、孕早期吃肉蛋类、夫妻一方或双方家族遗传史、孕前职业接触有害物质、严重早孕反应等有关;多因素logistic回归模型分析结果表明:家庭年人均收入高(>8000元,OR=0.240)、孕早期经常吃肉蛋类(OR=0.182)等减少胎儿患多指(趾)并指(趾)的风险;夫妻一方或双方家族遗传史(OR=10.187)、孕前职业接触有害物质(OR=3.029)等增加胎儿患多指(趾)并指(趾)的风险;其中,夫妻一方或双方家族遗传史和孕前职业接触有害物质的归因危险度百分比(%)分别为90.18%和66.99%。**结论** 遗传因素是多指(趾)并指(趾)先天畸形最主要的危险因素;家庭经济状况、孕早期膳食与孕前职业接触有害物质等因素也与多指(趾)并指(趾)先天畸形有关。

【关键词】 多指(趾)并指(趾);遗传因素;环境因素;病例对照研究

A case-control study on genetic and environmental factors regarding polydactyly and syndactyly LUO Jia-you^{*}, FU Chu-hui, YAO Kuan-bao, HU Ru-shan, DU Qi-yun, LIU Zhi-yu. *Department of Maternal and Child Health, School of Public Health, Central South University, Changsha 410008, China*

【Abstract】Objective To explore the genetic and environmental factors related to the development of polydactyly and syndactyly, and to provide evidence for prevention on birth defects. **Methods** A hospital-based case-control study was conducted. 111 cases and 222 controls were interviewed with standardized questionnaires. Logistic regression models were used to select risk factors. **Results** Research data through univariate analysis showed that the occurrence of polydactyly and syndactyly were associated with educational level, annual average income per family member, meat and egg intake during early pregnancy, family heredity history, exposure to hazardous substance before pregnancy, serious pregnant reaction etc. of the pregnant women. As shown in multivariable logistic model, some factors, including annual average income of per family member (OR=0.240), meat and egg intake during early pregnancy (OR=0.182), could reduce the risk of the development of polydactyly and syndactyly. Other factors including family heredity history (OR=10.187), exposure to hazardous substance before pregnancy (OR=3.029), could increase the risk of developing polydactyly and syndactyly. The attributable risks (%) of family heredity history and exposure to hazardous substance before pregnancy were 90.18% and 66.99% respectively. **Conclusion** Genetic factor was the leading cause on the development of polydactyly and syndactyly. In addition, environmental factors, such as family economic condition, nutritional status during early pregnancy and working condition before pregnancy were associated with the development of polydactyly and syndactyly.

【Key words】 Polydactyly and syndactyly; Genetic factor; Environmental factor; Case-control study

多指(趾)并指(趾)是最常见的先天性肢体畸

形,在新生儿中的发生率约为0.30‰~1.90‰^[1,2]。多指(趾)并指(趾)严重影响患者身心健康,目前,遗传因素与多指(趾)并指(趾)发生关系的研究较多,相关分子生物学研究已经取得了一定进展^[3-8]。国外的研究结果显示,母亲年龄过小^[9]、孕期吸烟^[10]、孕期接触农用化学物质^[11]、妊娠合并糖尿病等因素

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2009.09.009

基金项目:湖南省卫生厅医药卫生科技项目(B2007002)

作者单位:410008 长沙,中南大学公共卫生学院儿少卫生与妇幼保健系(罗家有、付楚慧);湖南省卫生厅(姚宽保、胡茹珊);湖南省妇幼保健院(杜其云、刘智昱)

将增加胎儿多指(趾)和并指(趾)的患病风险^[12];本研究采用以医院为基础的病例对照研究方法,从流行病学角度探讨遗传、环境因素与多指(趾)并指(趾)发生的关系。

对象与方法

1. 对象:选择从 2007 年 7 月 1 日至 2008 年 6 月 30 日,在湖南省 14 个地区 45 家出生缺陷监测医院内确诊为多指(趾)并指(趾)的孕满 28 周至产后 7 d 围产儿的母亲为病例组。诊断标准参照卫生部《中国妇幼卫生监测工作手册》出生缺陷诊断标准。选择与多指(趾)并指(趾)出生缺陷儿来源于同一家医院(同病房或其他病房),出生年月相近(相差不超过 1 个月),娩出胎儿为正常儿的母亲为对照组。病例和对照组按照年龄相差不超过 2 岁,居住地相同(同一个县或区),以 1:2 比例进行匹配。两组均排除因精神症状、思维或记忆障碍而不能准确回答问题者。

2. 调查内容与方法:在调查对象知情同意的基础上,由经过统一培训的调查员(医院指定的妇产科医生)采用统一调查表,按照统一标准,对研究对象于产后 2 周内进行面对面的询问调查,病例和相应对照的调查由同一调查员完成。调查表内容包括多指(趾)并指(趾)出生缺陷儿母亲和正常儿母亲的基本情况(民族、年龄、常住地、文化程度、职业、孕次)、围产儿基本情况(出生日期、性别、胎龄、胎数、出生体重、胎儿出生诊断、诊断依据、确诊时间)、孕妇孕前半年至孕早期(妊娠前 3 个月)的情况(职业有害物质接触、营养、患病、生活习惯等)、家族史[孕妇异常生育史、多指(趾)并指(趾)家族遗传史、近亲婚配史]、丈夫基本情况[民族、年龄、妻子孕前和孕早期危险因素接触史、不良生活习惯、多指(趾)并指(趾)家族遗传史]等五个方面。

3. 质量控制:在预调查的基础上修改完善调查表。正式调查前,对参与调查的人员进行全省统一培训。严格按照纳入标准、诊断标准和排除标准选择研究对象。按回收调查表 5% 的比例进行复查,所有调查栏目误差不能超过 10%。

4. 统计学分析:采用 EpiData 3.0 软件建立数据库并进行数据录入,SPSS 15.0 软件进行统计分析。利用 logistic 回归分析方法对所有研究变量进行单因素分析,挑选差异有统计学意义($P < 0.05$)的变量进行多因素 1:2 条件 logistic 回归分析[Method=LR (forward), $\alpha_1 = 0.05, \alpha_n = 0.10$],条件 logistic 回归采用 Cox 回归模型进行拟合。暴露人群中的归因危险

度(AR)百分比(%)计算公式^[13]: $AR(\%) \approx [(OR - 1) / OR] \times 100$ 。

结 果

1. 一般情况:实际调查 354 人,21 份调查表因存在逻辑审查错项、漏填项或配对不符合要求而被剔除,最终得到有效调查表 333 份,调查表合格率为 94.07%。在合格的 333 份调查表中,病例组 111 例,对照组 222 名。两组平均年龄分别为 26.78 岁和 26.42 岁,除文化程度外,年龄、民族、职业、常住地等差异无统计学意义,说明病例组与对照组资料均衡性较好,具有可比性(表 1)。

表 1 病例组和对照组人口社会学特征比较

因素	病例组 (n=111)	对照组 (n=222)	χ^2 值	P 值
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	26.78 \pm 4.81	26.42 \pm 4.20	0.703*	0.482
民族				
汉族	100(90.1)	203(91.4)	0.165	0.685
其他民族	11(9.9)	19(8.6)		
文化程度				
小学及以下	5(4.5)	2(0.9)	7.831	0.020
中学(初中或高中/中专)	84(75.7)	153(68.9)		
大专及以上	22(19.8)	67(30.2)		
职业				
农民	43(38.7)	64(28.8)	5.389	0.370
进城务工	7(6.3)	9(4.1)		
经商/公司职员	19(17.1)	46(20.7)		
工人	7(6.3)	19(8.6)		
公务员/干部/教师/职员	8(7.2)	25(11.3)		
家庭主妇和其他	27(24.3)	59(26.6)		
常住地				
城镇	65(58.6)	135(60.8)	0.156	0.692
农村	46(41.4)	87(39.2)		

注:括号外数据为人数,括号内数据为构成比(%);*t 检验

2. 影响因素分析:以胎儿是否患多指(趾)并指(趾)先天畸形为应变量(是=1,否=0),孕妇文化程度、孕前职业接触有害物质、孕前患慢性疾病、严重早孕反应、夫妻一方或双方家族遗传史等 24 个因素为自变量进行 logistic 回归分析,变量赋值见表 2。

(1) 单因素分析:单因素 logistic 回归分析显示,孕妇文化程度高、家庭年人均收入高、孕早期经常吃肉蛋类是胎儿发生多指(趾)并指(趾)先天畸形的保护因素;夫妻一方或双方家族遗传史、孕前职业接触有害物质、严重早孕反应是胎儿发生多指(趾)并指(趾)先天畸形的危险因素(表 3)。

(2) 多因素分析:将单因素分析有统计学意义的变量引入多因素 logistic 回归模型,探讨多个影响因

表 2 主要研究变量及其赋值

变 量	赋 值
X1 孕妇文化程度	小学及以下: X1a=0, X1b=0 中学(初中或高中/中专): X1a=1, X1b=0 大专及以上: X1a=0, X1b=1
X2 家庭年人均收入(元)	≤4000: X2a=0, X2b=0 4001~ : X2a=1, X2b=0 >8001: X2a=0, X2b=1
X3 孕前职业接触有害物质	否=0, 是=1
X4 孕前或孕早期接触农药	否=0, 是=1
X5 孕前住房装修	否=0, 是=1
X6 孕早期吃泡菜烟熏类食品	否=0, 是=1
X7 孕早期吃肉蛋类	0~2次/周: X7a=0, X7b=0 3~5次/周: X7a=1, X7b=0 6次以上/周: X7a=0, X7b=1
X8 孕早期吃蔬果类	0~2次/周: X8a=0, X8b=0 3~5次/周: X8a=1, X8b=0 6次以上/周: X8a=0, X8b=1
X9 孕早期吃豆奶类	0~2次/周: X9a=0, X9b=0 3~5次/周: X9a=1, X9b=0 6次以上/周: X9a=0, X9b=1
X10 孕早期感冒	否=0, 是=1
X11 严重早孕反应	否=0, 是=1
X12 孕前患慢性疾病	否=0, 是=1
X13 孕早期生殖系统感染	否=0, 是=1
X14 孕早期胚胎出血/先兆流产	否=0, 是=1
X15 孕前避孕药服用	否=0, 是=1
X16 孕妇异常生育史	否=0, 是=1
X17 夫妻一方或双方家族遗传史	否=0, 是=1
X18 孕妇近亲婚配史	否=0, 是=1
X19 孕前饮酒	否=0, 是=1
X20 孕前吸烟	否=0, 是=1
X21 丈夫职业接触有害物质	否=0, 是=1
X22 丈夫患慢性病	否=0, 是=1
X23 丈夫吸烟	从不: X23a=0, X23b=0 1周1包及以下: X23a=1, X23b=0 1周1包以上: X23a=0, X23b=1
X24 丈夫饮酒	从不: X24a=0, X24b=0 1周1~2次: X24a=1, X24b=0 1周3次及以上: X24a=0, X24b=1

表 3 多指(趾)并指(趾)单因素分析结果

因 素	β	s_2	Wald χ^2 值	P 值	OR 值 (95%CI)
孕妇文化程度					
小学及以下					1
中学(初中或高中/中专)	-1.564	0.838	3.487	0.062	0.209(0.040~1.081)
大专及以上	-2.412	0.904	7.128	0.008	0.090(0.015~0.527)
家庭年人均收入(元)					
≤4000					1
4001~	-0.373	0.417	0.799	0.371	0.689(0.304~1.560)
>8000	-1.238	0.429	8.328	0.004	0.290(0.125~0.672)
孕早期吃肉蛋类(周)					
偶尔或不(0~2)					1
间常(3~5)	-1.049	0.479	4.803	0.028	0.350(0.137~0.895)
经常(≥6)	-1.713	0.508	11.359	0.001	0.180(0.067~0.488)
夫妻一方或双方家族遗传史	1.888	0.801	5.553	0.018	6.606(1.374~31.758)
孕前职业接触有害物质	0.843	0.380	4.922	0.027	2.324(1.103~4.896)
严重早孕反应	0.749	0.249	9.027	0.003	2.115(1.298~3.449)

AR值(%)分别为90.18%和66.99%,表明夫妻一方或双方家族遗传史是胎儿发生多指(趾)并指(趾)先天畸形最主要的危险因素(表4)。

表 4 多指(趾)并指(趾)多因素条件 logistic 回归分析结果

因 素	β	s_2	Wald χ^2 值	P 值	OR 值 (95%CI)
家庭年人均收入(元)					
≤4000					1
4001~	-0.493	0.464	1.128	0.288	0.611(0.246~1.517)
>8000	-1.426	0.487	8.580	0.003	0.240(0.093~0.624)
孕早期吃肉蛋类(周)					
偶尔或不(0~2)					1
间常(3~5)	-1.041	0.527	3.898	0.048	0.353(0.126~0.992)
经常(≥6)	-1.705	0.563	9.175	0.002	0.182(0.060~0.548)
夫妻一方或双方家族遗传史	2.321	0.875	7.034	0.008	10.187(1.833~56.619)
孕前职业接触有害物质	1.108	0.490	5.107	0.024	3.029(1.158~7.922)

讨 论

素对胎儿多指(趾)并指(趾)先天畸形的联合作用。以逐步回归法建立1:2配比条件 logistic 回归主效应模型。当 $\alpha=0.05$ 时,多因素模型分析结果表明:家庭年人均收入高(>8000元, $OR=0.240$)、孕早期经常吃肉蛋类($OR=0.182$)等减少胎儿患多指(趾)并指(趾)的风险;夫妻一方或双方家族遗传史($OR=10.187$)、孕前职业接触有害物质($OR=3.029$)等增加胎儿患多指(趾)并指(趾)的风险。其中,夫妻一方或双方家族遗传史和孕前职业接触有害物质的

多指(趾)并指(趾)是最常见的先天性肢体畸形,属于不完全常染色体显性遗传性疾病。近年来有关多指(趾)并指(趾)畸形的分子生物学研究已取得一定进展。通过家系连锁分析研究,目前已经定位了4个多指(趾)畸形基因座(2q31、7p15-11.23、7q36和13q21-32)和3个并指(趾)畸形基因座(2q34-36、2q31-32、6q21-23.2)^[3-7]。其中已经确定的致病基因为2q31区域的HOXD13基因和7p13区域

的 *GLI3* 基因^[8],其突变分别导致多指(趾)并指(趾)畸形和 A 型轴后多指(趾)畸形。

本研究经多因素条件 logistic 回归分析发现,夫妻一方或双方家族遗传史是子代发生多指(趾)并指(趾)先天畸形作用最强的危险因素($OR=10.187$);估计该因素的 AR 值为 90.18%,提示如果夫妻一方或双方有多指(趾)并指(趾)家族遗传史,其子代由遗传因素作用引起的发病数占总发病数的 90.18%。因此,本研究结果从流行病学的角度提示,遗传因素可能是多指(趾)并指(趾)最主要的发病原因。

目前,多指(趾)并指(趾)相关环境因素研究报道较为少见,为数不多的研究结果显示,母亲年龄过小(14~19岁)^[9]、孕期吸烟^[10]、孕期接触农用化学物质^[11]、妊娠合并糖尿病等因素将增加胎儿患多指(趾)和(或)并指(趾)的危险性^[12]。本研究也发现,多指(趾)并指(趾)先天畸形与环境因素有关。例如,多因素条件 logistic 回归分析结果显示,家庭年人均收入高($OR=0.240$)能减少胎儿患多指(趾)并指(趾)的风险,与 Walle 等^[14]报道的多指与收入呈负相关的结果一致;孕前职业接触有害物质增加胎儿患多指(趾)并指(趾)的风险($OR=3.029$),其 AR 值为 66.99%;这一发现与张卫等^[15]报道的“孕期从事化工职业工作是胎儿多指(趾)危险因素”研究结果类似。此外,张卫等还发现“膳食中水果类摄入频率较低将增加胎儿患多指(趾)的风险”,本研究也有类似结果,即孕早期多吃肉蛋类($OR=0.182$)将减少胎儿多指(趾)并指(趾)患病风险。

总之,本研究通过大样本的病例对照研究,从流行病学的角度提示遗传因素可能是多指(趾)并指(趾)先天畸形最主要的发病原因,除此之外,家庭经济状况、孕前工作环境、孕早期膳食等环境因素与子代多指(趾)并指(趾)先天性畸形有关。因此,多指(趾)并指(趾)先天性畸形的预防既要考虑遗传因素,又要考虑环境因素的作用和影响。

(本研究得到湖南省、长沙市、浏阳市和衡阳市的妇幼保健院以及郴州市第一人民医院等的大力支持与协助,一并致谢)

参 考 文 献

[1] Cetik O, Uslu M, Cirpar M, et al. Experience with the surgical

treatment of radial polydactyly in adults. *Annals Plastic Surgery*, 2005, 55(4):363-366.

[2] Duchesne A, Gautier M, Chadi S, et al. Identification of a doublet missense substitution in the bovine *LRP4* gene as a candidate causal mutation for syndactyly in Holstein cattle. *Genomics*, 2006, 88(5):610-621.

[3] Horsnell K, Ali M, Malik S, et al. Clinical phenotype associated with homozygosity for a *HOXD13* 7-residue polyalanine tract expansion. *Eur J Med Genet*, 2006, 49(5):396-401.

[4] Radhakrishna U, Blouin JL, Mehenni H, et al. Mapping one form of autosomal dominant postaxial polydactyly type A to chromosome 7p15-q11.23 by linkage analysis. *Am J Hum Genet*, 1997, 60(3):597-604.

[5] Goode DK, Snell P, Smith SF, et al. Highly conserved regulatory elements around the *SHH* gene may contribute to the maintenance of conserved synteny across human chromosome 7q36.3. *Genomics*, 2005, 86(2):172-181.

[6] Rogers JF. Clinical delineation of proximal and distal partial 13q trisomy. *Clin Genet*, 1984, 25(3):221-229.

[7] Sato D, Liang D, Wu L, et al. A syndactyly type IV locus maps to 7q36. *J Hum Genet*, 2007, 52(6):561-564.

[8] Abbasi AA, Pappas Z, Malik S, et al. Human *GLI3* intragenic conserved non-coding sequences are tissue-specific enhancers. *PLoS ONE*, 2007, 2(4):e366.

[9] Reefhuis J, Honein MA. Maternal age and non-chromosomal birth defects, Atlanta—1968—2000: teenage or thirty-something, who is at risk? *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*, 2004, 70(9):572-579.

[10] Honein MA, Paulozzi LJ, Watkins ML. Maternal smoking and birth defects: validity of birth certificate data for effect estimation. *Public Health Rep*, 2001, 116(4):327.

[11] Engel LS, O' Meara ES, Schwartz SM. Maternal occupation in agriculture and risk of limb defects in Washington State, 1980—1993. *Scand J Work Environ Health*, 2000, 26(3):193.

[12] Aberg A, Westbom L, Kallen B. Congenital malformations among infants whose mothers had gestational diabetes or preexisting diabetes. *Early Hum Dev*, 2001, 61(2):85.

[13] 余宏杰, 刘学成, 王世文, 等. 四川省人感染猪链球菌病危险因素匹配的病例对照研究. *中华流行病学杂志*, 2005, 26(9):636-639.

[14] Walle HEK, Reefhuis J, Cornel MC. Birth defects: for the richer or for the poorer? *Reproductive Toxicology*, 1999, 13:325-326.

[15] 张卫, 任爱国, 裴丽君, 等. 汞等元素在多指(趾)畸形发生中的作用. *中国生育健康杂志*, 2005, 16(1):25-28.

(收稿日期:2008-12-19)

(本文编辑:尹廉)